# 日本国特許庁 JAPAN PATENT OFFICE

23. 1. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application:

2003年 1月24日

RECEIVED
11 MAR 2004

PCT

WIPO

出 願 番 号 Application Number:

特願2003-016770

[ST. 10/C]:

[JP2003-016770]

出 願 人
Applicant(s):

田辺製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH

RULE 17.1(a) OR (b)

特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office 2004年 2月26日



【書類名】

特許願

【整理番号】

A00-4865

【あて先】

特許庁長官殿

【国際特許分類】

C07D487/00

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市中島1-4-8-404

【氏名】

高室 巌

【発明者】

【住所又は居所】

埼玉県川口市朝日6丁目22番28号

【氏名】

関根 康雄

【発明者】

【住所又は居所】

埼玉県川口市仲町1-25-405 バーディーテラス

仲町

【氏名】

坪井 康範

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市八王子3-5-11

【氏名】

能城 広司

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸2丁目2番50号 田辺製薬株式会社

戸田事業所内

【氏名】

谷口 弘之

【特許出願人】

【識別番号】

000002956

【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】

100115473

【弁理士】

【氏名又は名称】 石津 義則

【電話番号】

06-6300-2722

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016322

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203318

【プルーフの要否】 要



【書類名】

明細書

【発明の名称】

ピラゾロピリミジン化合物およびその製法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式「I]:

【化1】

$$R^{1}-Y-Z$$
  $N$   $N=N$   $N=N$  [I]

(式中、R<sup>1</sup>は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素 単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基ま たは置換されたヘテロアリール基、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアリール基又は 置換されていてもよいヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は 低級アルケニレン基、Zは-CO-又は-CH<sub>2</sub>-で示される基、Qは低級アル キレン基を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【請求項2】 R<sup>1</sup>が、

- (1)下記(i)乃至(vii)から選ばれる1乃至3個の基で置換されたアリール基;
- (i) 水酸基、
- (ii) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルカルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、シクロ低級アルカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカルボニル基、シクロ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、アリール低級アルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、ヘテロアリールカルボニル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよいアミノ基;

- (i i i) ジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる 基で置換されていてもよい低級アルコキシ基;
- (iv)低級アルキル基、低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アルキル基、アリール低級アルキル基およびシクロ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ低級アルキル基;
- (v) 低級アルキル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基;
- (vi) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及 び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されてい てもよいカルバモイル基:および
- (vii) 低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、
- (2) 低級アルキル基及びヘテロアリール基から選ばれる基で置換されていても よい含窒素脂肪族複素単環式基、
- (3) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、
- (4) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、或いは
- (5) 下記(i) 及び(i i) から選ばれる基で置換されたヘテロアリール基;
- (i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及び
- (ii) 低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、

R<sup>2</sup>が低級アルキル基、低級アルコキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されてもよいヘテロアリール基又は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルコキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】  $R^{1}$ および $R^{2}$ におけるアリール基が、フェニル基または 、ナフチル基である請求項2記載の化合物。

【請求項4】 R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における含窒素脂肪族複素単環式基が4乃 至8員含窒素脂肪族複素単環式基である請求項2記載の化合物。

【請求項 5 】 含窒素脂肪族複素単環式基がアゼチジニル基、ピロリジニ ル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基 、アゼピニル基、ジアゼピニル基、アゼオシニル基、ジアゼオシニル基又はモル ホリニル基である請求項4記載の化合物。

【請求項6】  $R^1$ および $R^2$ におけるヘテロアリール基が5乃至10員 の単環式もしくは二環式へテロアリール基である請求項2記載の化合物。

【請求項7】 ヘテロアリール基がピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾ リル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル 基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、テトラ ヒドロピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリジニル基、インドリル基、 キノリル基、イソキノリル基、プリニル基、1H-インダゾリル基、キナゾリニ ル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基又はプテリジニル基 から選ばれる含窒素へテロアリール基、或いはフリル基、チエニル基、ベンゾフ リル基及びベンゾチエニル基から選ばれる含硫黄もしくは含酸素へテロアリール 基である請求項6記載の化合物。

【請求項8】 Yが単結合手又は低級アルキレン基で、Zが-CO-、R  $^2$ が低級アルコキシフェニル基又は低級アルコキシ置換ヘテロアリール基である 請求項2乃至7のいずれか一に記載の化合物。

【請求項9】 Yが単結合手、2が-CH<sub>2</sub>-、R<sup>2</sup>が低級アルコキシフ ェニル基である請求項2乃至7のいずれか一に記載の化合物。

【請求項10】  $R^{1}$ が(1)下記(i)~(i i i)から選ばれる基で 置換されたフェニル基、

- (i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基置 で置換された低級アルコキシ基:
  - (ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基:及び

- (i i i) 低級アルキル基、シクロ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基 ・から選ばれる基で置換されたアミノ基、
- (2) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素 単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、或いは
- (3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、 R $^2$ が低級アルコキシフェニル基、
- Qがメチレン基である請求項8又は9記載の化合物。
- 【請求項11】  $R^1$ が(1) 下記(i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基、
- (i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基および含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、
  - (ii)モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及び
- (i i i)シクロ低級アルカノイル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ 低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは
- (2) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び5もしくは6員含 窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、  $R^2$  が低級アルコキシフェニル基、

Yが単結合手、及び

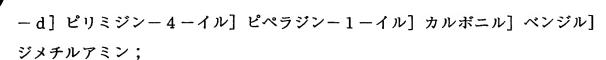
Zが-CO-である請求項8記載の化合物。

【請求項12】  $R^2$ がエトキシフェニル基である請求項10または11 記載の化合物。

【請求項13】 N-[2-[4-[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェノキシ] エチル] ジメチルアミン:

1-(3-x)キシベンジル) -4-[4-[4-(2-ピペリジン-1-イル x)++) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

N-[4-[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3.4]]



N-[4-[4-[1-(3-x)++>ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ベンジル] ジエチルアミン;

N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] -N-[4-[4-[1-(3-エトキシベンジル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド:

N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] -N-[4-[4-[1-(3-エトキシベンジル) -1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] カルバミン酸 2-メトキシエチル:

N- [4-[4-[1-(3-x)++)(3-x)] - [4-[4-[1-(3-x)++)(3-x)] - [4-[4-[1-(3-x)++)(3-x)] - [4-[4-[1-(3-x)++)(3-x)] - [4-[4-[4-[1-(3-x)++)(3-x)]] - [4-[4-[4-[1-(3-x)++)(3-x)]] - [4-[4-[4-[4-(3-x)++)(3-x)]] - [4-[4-[4-[4-(3-x)++)(3-x)]] - [4-[4-[4-[4-(3-x)++)(3-x)]] - [4-[4-[4-[4-(3-x)++)(3-x)]] - [4-[4-[4-[4-(3-x)++)(3-x)]] - [4-[4-[4-(3-x)++](3-x)]] - [4-[4-[4-(3-x)++](3-x)]] - [4-[4-[4-(3-x)++](3-x)]] - [4-[4-[4-(3-x)++](3-x)]] - [4-[4-[4-(3-x)++](3-x)]] - [4-[4-(3-x)++](3-x)] - [4-[4-(3-x)++](3-x) - [4-[4-(4-x)++](3-x) - [4-[4-(4-x)++](3-x) - [4-[4-(4-x)++](3-x) - [4-[4-(4-x)++](3-x) - [4-[4-(4-x)++]

1-(3-x)+2 (3-x) -4-[4-[(1-y)-y)-y)-4 (1-y) 1+y (1+y) 1+y

1-(3-x)キシベンジル) -4-[4-[3-(1-4)] ロパノイル] ピペラジン-1-4ル] -1 Hーピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

N-[[トランス-4-[[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル ] シクロヘキシル] メチル] ジメチルアミン;



【請求項14】 一般式[II]:

【化2】

$$HN \longrightarrow N \longrightarrow N$$

$$N \longrightarrow N$$

(式中、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Qは低級アルキレン基を表す。)

で示される化合物又はその塩と、一般式[III]:

$$R^{1}-Y-COOR^{3}$$

[III]

(式中、R 1 は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素 単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基ま たは置換されたヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級ア ルケニレン基、R 3 は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表す。) で示される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-A]:

### 【化3】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

【請求項15】 一般式[II]:

### 【化4】

$$HN \longrightarrow N \longrightarrow N$$
 [II]

(式中、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Qは低級アルキレン基を表す。)

で示される化合物又はその塩と一般式 [IV]:



 $R^{1}-Y-CHO$ 

[VI]

(式中、R<sup>1</sup>は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素 単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基ま たは置換されたヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級ア ルケニレン基を表す。)

で示されるアルデヒド化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-B]:

### 【化5】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。) で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

【請求項16】 一般式[V]:

### 【化6】

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ &$$

(式中、R $^2$ は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Qは低級アルキレン基を表す。)

で示されるカルボン酸化合物又はその塩と、一般式 [VI]:

$$R^{1}I-H$$
 [VI]

(式中、R<sup>11</sup>は低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基を表す。)

で示されるアミン化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-C]:



【化7】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。) で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

#### 【発明の詳細な説明】

[0001]

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた小コンダクタンス型 C a 2+依存性カリウム (S K)チャネル遮断作用を有し医薬として有用な新規なピラゾロピリミジン誘導体又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

[0002]

# 【従来の技術】

 $Ca^{2+}$ 依存性カリウムチャネルは、少なくとも3つのタイプ:大(BK)、中(IK)および小(SK)に分類されている。これらのカリウムチャネルは細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の上昇によって活性化される。BKおよびIKチャネルは、細胞内 $Ca^{2+}$ の他に膜電位の変化にも感応性を示すが、SKチャネルは有意な膜電位感応性を持たないことを特徴とする。また、SKチャネルはその低い単一チャネルコンダクタンス(6-20pS)とアパミンに対する高い感応性によって特徴付けられている。

#### [0003]

SKチャネルは、神経や筋などの興奮性細胞だけでなく、肝や血球などの多種 多様な細胞に存在し、化学伝達物質の遊離、筋収縮、分泌などの細胞機能に関与 する。

#### [0004]

SKチャネルに対する選択的遮断剤としては、アパミンがよく知られており、 その薬理作用としては、消化管の運動輸送機能の亢進(非特許文献1)や、学習



記憶障害の改善(非特許文献2)および強制水泳試験における無動時間の短縮( 非特許文献3)が報告されている。また、筋緊張性ジストロフィーの患者では、 骨格筋におけるアパミンの特異的結合部位の存在およびアパミンの投与による症 状軽減が報告されている(非特許文献4)。さらに、SKチャネルのサブタイプ の一つであるSK3を強制発現させたマウスでは、低酸素分圧下において呼吸機 能障害を発現することが報告されている(非特許文献5)。

### [0005]

SKチャネル遮断作用を示す化合物として、特許文献 1 には 1, 1'ー( $\alpha$ ,  $\alpha$ 'ーパラーキシレン)ー3, 3'ー( $\alpha$ ,  $\alpha$ 'ーメターキシレン)ービス(ベンズイミダゾリウム)等のビス(ベンズイミダゾール)誘導体が、特許文献 2 には 7, 18 ージアザー 3, 4 (1, 4) ージベンゼナー 1, 6 (1, 4) ージキノリナシクロオクタデカファン・3トリフルオロ酢酸水和物等のシクロファン誘導体が、特許文献 3 には 1, 4 ービスー(2 ーメチルーキノリンー4 ーイル)ー [1,4] ージアゼパン等の環が架橋されたビスキノリン誘導体が開示されている。また、特許文献 4 には、5 K チャネル遮断作用を示す化合物として、スピロシクロヘキサンー 1, 1' (2'H) ーイソキノリン骨格を有する化合物が開示されている。

[0006]

【特許文献1】 国際公開特許WO00/01676号

【特許文献2】 国際公開特許WO97/48705号

【特許文献3】 米国特許US5866562号

【特許文献4】 国際公開特許WO02/79189号

【非特許文献 1 】 S. A. Waterman and M. Costa, J. Ph Z siolog Z 477, 459-468, 1994; N. Spencer et al., J. Ph Z siolog Z 517, 889-898, 1999

【非特許文献 2 】 S. Ikonen et al., Eur. J. Pharmacol. 347, 13-21, 1 998; C. Ghelardini et al., Br. J. Pharmacol. 123, 1079-1084, 1998

【非特許文献 3 】 N. Galeotti et al., Br. J. Pharmacol. 126, 1653-16 59, 1999

【非特許文献 4】 J.F. Renaud et al., Nature 319, 678-680, 1986; M.I



【非特許文献 5】 C. T. Bond et al., Science 289, 1942-1946, 2000 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れたSKチャネル遮断作用を有し、医薬として有用な新規な新規ピラゾロピリミジン化合物を提供するものである。

[0007]

【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式「I]:

[0008]

【化8】

[0009]

(式中、 $R^1$ は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素 単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基ま たは置換されたヘテロアリール基、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基又は 置換されていてもよいヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は 低級アルケニレン基、Zは-CO-Zは $-CH_2-$ で示される基、Qは低級アル キレン基を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

[0010]

### 【発明の実施の形態】

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^1$  が置換されたアリール基である場合、当該アリール基上の置換基としては、

### (i) 水酸基、

(ii)水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしく



はジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルカルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、アリール低級アルキル基、低級アルキル基、で10人の基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、ヘテロアリールカルボニル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよいアミノ基;

- (i i i) ジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる 基で置換されていてもよい低級アルコキシ基:
- (iv)低級アルキル基、低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルア ミノ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシカルボ ニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカル バモイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級 アルキル基、アリール低級アルキル基およびシクロ低級アルキル基から選ばれる 基で置換されたアミノ低級アルキル基;
- (v)低級アルキル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基で置換された低級アルキル基;
- (vi)低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及 び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されてい てもよいカルバモイル基;および
- (vii)低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる同一もしくは異なる1~3個の基があげられる。

#### [0011]

また、本発明の目的化合物 [I] において、R<sup>1</sup>が置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基である場合、当該含窒素脂肪族複素単環式基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基及びヘテロアリール基から選ばれる基があげられる。

#### [0012]



本発明の目的化合物 [I] において、R<sup>1</sup>が置換されたシクロ低級アルキル基である場合、当該シクロ低級アルキル基上の置換基としては、例えばモノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基があげられる。

#### [0013]

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^1$  が置換されていてもよいアミノ基である場合、当該アミノ基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基があげられる。

### [0014]

本発明の目的化合物 [I] において、R<sup>1</sup>が置換されたヘテロアリール基である場合、当該ヘテロアリール基の置換基としては、例えば、(i)モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び(ii)低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基で置換されていてもよく、かつベンゼン環と縮合していてもよい含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基があげられる。

### [0015]

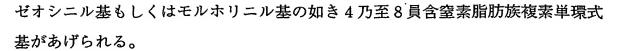
本発明の目的化合物 [I] において、 $R^2$  が置換されていてもよいヘテロアリール基である場合、当該複素環式基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる同一もしくは異なる $1\sim3$  個の基があげられ、また、 $R^2$  が置換されていてもよいアリール基である場合、当該アリール基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基から選ばれる同一もしくは異なる $1\sim3$  個の基があげられる。

# [0016]

 $\mathbb{R}^{1}$ および $\mathbb{R}^{2}$ におけるアリール基としては、例えば、フェニル基またはナフチル基の如き単環式または二環式アリール基等があげられる。

### [0017]

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における含窒素脂肪族複素単環式基としては、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基、アゼオシニル基、ジア



#### [0018]

R1およびR2におけるヘテロアリール基としては、例えば、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる原子を異項原子として含有するヘテロアリール基があげられる。このようなヘテロアリール基としては、例えば、5乃至10員の単環式もしくは二環式ヘテロアリール基があげられ、具体的には、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、プリニル基、1Hーインダゾリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基又はプテリジニル基の如き含窒素ヘテロアリール基、或いはフリル基、チエニル基、ベンゾフリル基又はベンブチエニル基等の如き含硫もしくは含酸素ヘテロアリール基等があげられる。

### [0019]

Yで示される低級アルキレン基及び低級アルケニレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基又はプロピレン基等の如き炭素数1~8個の低級アルキレン基、及びビニレン基、プロペニレン基等の如き炭素数2~8個の低級アルケニレン基等があげられる。

### [0020]

本発明の目的化合物 [I] のうち、好ましい化合物としては、例えば、1) Y が単結合手又は低級アルキレン基、Zが-CO-、 $R^2$ が低級アルコキシフェニル基又は低級アルコキシ置換へテロアリール基である化合物、又は2) Yが単結合手、Zが $-CH_2-$ 、 $R^2$ が低級アルコキシフェニル基である化合物があげられる。

#### [0021]

上記本発明の目的化合物 [I] のうち、より好ましい化合物としては、例えば、 $R^{1}$ が(1)下記(i)~(i i i)から選ばれる基で置換されたフェニル基

- (i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基で 置換された低級アルコキシ基:
  - (ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基;及び
- (i i i) 低級アルキル基、シクロ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、
- (2) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素 単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基又は
- (3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、
- R<sup>2</sup>が低級アルコキシフェニル基、
- Qがメチレン基である化合物があげられる。

### [0022]

上記のうち、更に好ましい化合物としては、例えば、 $R^1$ が(1)下記(i) ~ (i i i) から選ばれる基で置換されたフェニル基、

- (i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基および含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基;
  - (ii)モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基;及び
- (iii)シクロ低級アルカノイル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ 低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは
- (2) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び5もしくは6員含 窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、 R2が低級アルコキシフェニル基、

Yが単結合手、及び

Zが一CO一である化合物があげられる。

### [0023]

上記の如きより好ましい化合物のうち、R $^2$ がエトキシフェニル基である化合物がとりわけ好ましい。本発明の目的化合物[I]のうち、とりわけ好ましい化合物の具体例としては、例えば、N-[2-[4-[4-[4-(3-x)]]

 $\begin{array}{llll}
 & \nu = 1 \\
 & \nu =$ 

1-(3-x)キシベンジル) -4-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンゾイル] ピペラジン<math>-1-イル] -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

N- [4-[4-[1-(3-x)++>ベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ベンジル] ジエチルアミン;

1-(3-x)+2 (3 - x+2 (2 - x+2 (2 - x+2 (3 - x+2 ) x+2 (2 - x+2 ) x+2 (3 - x+2 ) x+2 (4 - x+2 ) x+2 (6 - x+2 ) x+2 (7 - x+2 ) x+2 (8 - x+2 ) x+2 (9 - x+2 ) x+2 (9 - x+2 ) x+2 (1 - x+2 ) x+2 (1 - x+2 ) x+2 (2 - x+2 ) x+2 (3 - x+2 ) x+2 (6 - x+2 ) x+2 (7 - x+2 ) x+2 (8 - x+2 ) x+2 (8 - x+2 ) x+2 (9 - x+2 ) x+2 (1 - x+2 ) x+2 (2 - x+2 ) x+2 (3 - x+2 ) x+2 (3 - x+2 ) x+2 (4 - x+2 ) x+2 (7 - x+2 ) x+2 (8 -

N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] -N-[4-[4-[1-(3-エトキンベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン<math>-4-4ル] ピペラジン-1-4ル] カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド;

N- [2-(i)] エチルアミノ)エチル] -N- [4-[4-[4-[1-(3-x)]] キシベンジル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] カルバミン酸 2-xトキシエチル:

N- [4-[4-[1-(3-x)++)べンジル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] -N-イソブチル-N', N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン;

1-(3-x)+2 ベンジル) -4-[4-[(1-y)+2]+2]+2 イル) カルボニル] ピペラジン-1-4ル] -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-x)キシベンジル) -4-[4-[3-(1-4)] ロピルピペリジン-4-4ル) プロパノイル] ピペラジン-1-4ル] -1 H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン;

N-[[-]] N-[-] N

### [0024]

本発明の目的化合物 [I] は、R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>における置換基上に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体(ジアステレオマー異性体、光学異性体)として存在しうるが、本発明はこれらのうちのいずれか1個の立体異性体またはその混合物のいずれをも含むものである。

### [0025]

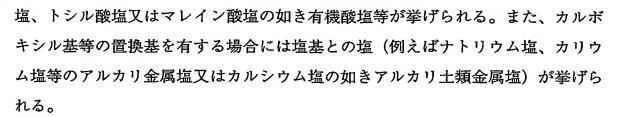
本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩は、SKチャネル遮断薬として知られているアパミンとの競合結合試験において、アパミンに対する優位な拮抗作用を示すことから、SKチャネル遮断薬として有用である。従って、本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩は、SKチャネルに関連する疾患の予防・治療、例えば、便秘症や過敏性腸症候群などの消化管運動機能不全、学習記憶障害、感情障害、アルツハイマー型痴呆症などの中枢性疾患、筋緊張性ジストロフィー、および睡眠時無呼吸症の予防・治療への適用が考えられる。

#### [0026]

また、本発明の目的化合物 [I] は低毒性であり、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

#### [0027]

本発明の目的化合物 [I] は、遊離の形でも、それらの薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸



# [0028]

本発明の目的化合物 [I] もしくはその塩、又は合成中間体 [II] もしくはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

#### [0029]

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

#### [0030]

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当り約0.001~1mg/kg、とりわけ約0.001~0.1mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当り約0.001~100mg/kg、とりわけ約0.01~10mg/kg、とりわけ約0.01~10mg/kg、とりわけ約0.01~10mg/kg程度とするのが好ましい。

# [0031]

本発明によれば、一般式 [I] で示されるピラゾロピリミジン化合物は、下記の方法により製することができるが、これらに限定されるものではない。

#### (A法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、Zが-CO-である化合物、即ち、-般式 [I-A]:

[0032]

#### 【化9】

$$R^{1}$$
-Y-CO—N—N—N—N [I-A]



### [0033]

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式「III:

[0034]

【化10】

[0035]

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩と、一般式 [ I I I ] :

 $R^1-Y-COOR^3$ 

[III]

(式中、R $^3$ は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩とを反応させることにより製することができる。

### [0036]

R3が水素原子である場合、本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1,2ージクロロエタン、1ーメチルピロリジノン、1,2ージメトキシエタン等があげられる。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC・HC1)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジエチルシアノホスホネート(DEPC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPCI)、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、カルボニルジトリアゾール、NーシクロヘキシルカルボジイミドーN、一プロピルオキシメチルポリスチレン(PSー

Carbodiimide)、N-エトキシカルボニルー2-エトキシー1.2 ジヒドロキノリン(EEDQ)、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザベンゾ トリアゾル-1-イル) -1, 1, 3, 3ーテトラメチルウロニウム(HATU)、ヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1, 1 . 3. 3ーテトラメチルウロニウム(HBTU)、ヘキサフルオロリン酸ブロモ トリスピロリジノホスホニウム (PyBroP)、テトラフルオロホウ酸 2 - (  $1 \, \text{H} - \vec{v} \cdot \vec{v} \cdot \vec{v} \cdot \vec{v} \cdot \vec{v} - 1 - \vec{v} \cdot \vec{v} - 1 - \vec{v} \cdot \vec{v} - 1 - \vec{v} \cdot \vec{v} \cdot \vec{v} - 1 - \vec{v} \cdot \vec{v} \cdot \vec{v} - 1 - \vec{v}$ ム(TBTU)、ヘキサクロロアンチモン酸クロロー1,1,3,3ーテトラメ チルウロニウム (ACTU) 等があげられる。活性化剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ヒドロキシスクシンイミド (HO Su)、ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1-ヒドロキシー7-アザベン ゾトリアゾール(HOAt)、ヒドロキシフタルイミド(HOPht)、ペンタ フルオロフェノール(P f p - O H)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールー6ースルホンアミドメチルポリスチレン (PS-HOBt) 等があげられる。塩基 としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン 、4-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデセン (DBU)、等があげられる。

### [0037]

上記本反応において、化合物 [II] の使用量は、化合物 [III] に対して  $0.3\sim10$  当量、好ましくは  $0.5\sim2$  当量とすることができる。縮合剤の使用量は、化合物 [II] 又は [III] に対して  $1\sim10$  当量、好ましくは  $1.5\sim4$  当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [II] 又は [III] に対して  $1\sim10$  当量、好ましくは  $2\sim4$  当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [II] 又は [III] に対して  $1\sim10$  当量、好ましくは  $1.5\sim4$  当量とすることができる。本反応は、 $1.5\sim4$  当量とすることができる。本反応は、 $1.5\sim4$  当量とすることができる。本反応は、 $1.5\sim4$  当量とすることができる。

# [0038]

なお、一般式 [III] において、R<sup>3</sup>が水素原子である場合、当該化合物を 対応する酸ハライド又は混合酸無水物等の反応性誘導体に変換した後、該反応性



誘導体を上記塩基の存在下、溶媒中又は無溶媒で化合物 [II] と反応させることにより化合物 [I-A] を製することもできる。

#### [0039]

また、一般式 [III] において、R 3 が低級アルキル基又はベンジル基である場合、本反応は、該エステル化合物を常法の加水分解、塩酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等による酸分解、又は還元反応により対応するカルボン酸化合物に変換した後、当該カルボン酸化合物と化合物 [II] とを上記と同様に処理することにより実施することもできる。

#### [0040]

更に、 $R^3$ が低級アルキル基又はベンジル基である場合、本反応は、塩基の存在下、溶媒中又は無溶媒で、化合物 [II] と化合物 [III] とを直接反応させることにより実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1, 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 -

#### [0041]

上記本反応において、化合物 [I I I ] の使用量は、化合物 [I I ] に対して  $0.3\sim10$  当量、好ましくは  $0.5\sim2$  当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [I I ] 又は [I I I ] に対して  $1\sim10$  当量、好ましくは、  $1\sim4$  当量とすることができる。本反応は、  $25\sim150$  ℃、好ましくは  $60\sim10$  0 ℃で実施することができる。

### (B法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、Zが $-CH_2$  -で示される基である化合物、即ち、-般式 [I-B] :

#### [0042]



【化11】

[0043]

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、化合物 [II] と一般式 [IV]:

 $R^1-Y-CHO$ 

[IV]

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるアルデヒド化合物(低級アルカナールもしくはアリール低級アルカナール)とを還元剤の存在下で反応させることにより製することができる。

溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、酢酸等があげられる。還元剤としては、例えば、マクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンシアノボロヒドリド(MP-Cyanoborohydride)、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等があげられる。還元剤の使用量は、化合物 [II] に対して1~10当量、好ましくは1~44当量とすることができる。

[0044]

本反応は、-20~100℃、好ましくは0~40℃で実施することができる

(C法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I-C]:

[0045]



### 【化12】

$$R^{11}CO$$
 $N=N$ 
 $N=N$ 

# [0046]

(式中、R 1 1 は低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、例えば、一般式 [V]:

[0047]

### 【化13】

#### [0048]

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるカルボン酸化合物又はその塩と、一般式 [VI]:

$$R^{1}-H$$
 [VI]

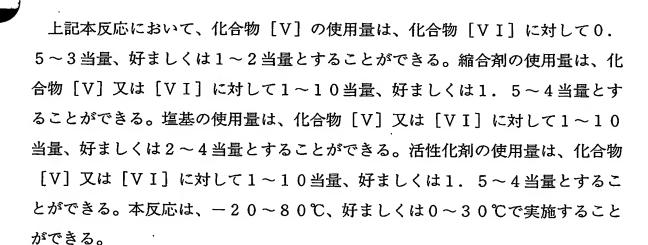
(式中、記号は前記と同一意味を表す。)

で示されるアミン化合物又はその塩とを反応させることにより製することもできる。

### [0049]

本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒、縮合剤、活性化剤及び塩基としては、上記A法で例示された溶媒、縮合剤、活性化剤および塩基を適宜使用することができる。

# [0050]



#### [0051]

本発明の目的化合物 [I] の合成中間体である化合物 [II] は、例えば、W O 0 2 / 7 9 1 8 9 号記載の方法に従い、次のようにして化合物 [V I I] と化合物 [V I II] とを反応させて化合物 [I I - A] を製し、さらに化合物 [I X] を反応させて化合物 [I I - B] を製した後、常法により、当該化合物からアミノ基の保護基を除去することにより製することができる。

#### [0052]

#### 【化14】

### [0053]

(式中、Gはアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

上記化合物 [II-A] を製する反応は、溶媒の存在下又は非存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下で実施することができる

。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、キシレン、クロロホルム等があげられる。活性化剤としては、例えば、ヘキサメチルジシラザン、N, Oービストリメチルシリルアセトアミド、クロロトリメチルシラン等があげられる。添加剤としては、例えば、硫酸アンモニウム、クロロトリメチルシラン、トリエチルアミン塩酸塩、ピリジン塩酸塩、トリエチルアミン等があげられる。

上記化合物 [II-B] は、一般式 [IX]:

$$R^2-Q-X^1$$
 [IX]

(式中、 $X^1$  は水酸基もしくは脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される低級アルカノールもしくは脱離基を有する低級アルキルとを脱水剤もしくは塩基の存在下で反応させることにより製することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン等があげられる。 $X^1$ が水酸基の場合、脱水剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエステルおよび3置換ホスフィンまたはホスホランの組み合わせ等、また、 $X^1$ が脱離基、例えば、ハロゲン基、低級アルキルスルホニルオキシ基もしくはアリールスルホニルオキシ基等の場合、塩基としては、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属、水素化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、アルカリ金属低級アルコキシド、もしくはリチウムジイソプロピルアミド(LDA)等があげられる。

# [0054]

更に、上記化合物 [II-B] において、アミノ基の保護基Gとしては、例えば、ベンジル基、低級アルコキシカルボニル基等があげられ、これら保護基は慣用の方法により除去することができる。

### [0055]

本発明における中間体化合物 [V] は、例えば、化合物 [II] と一般式 [X]:



 $R^{12}$ -COOH [X]

 $(R^{12}$ は保護もしくはエステル化されたカルボキシル基で置換されたフェニル基を表す。)

で示される化合物又はその反応性誘導体(例えば、酸クロリドの如き対応酸ハライド等)とを反応させ、生成物から常法に従って保護基もしくはエステル残基を除去することにより得ることができる。

### [0056]

本発明の目的化合物 [I]、およびその合成中間体 [III] 又は [IV] は、上述の如くして得られる化合物の $R^1$ 上の置換基および/または $R^2$ 上の置換基を、目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよく、例えば、O-アルキル化反応、還元的アミノ化反応等を適用することにより製することができる。

#### [0057]

上述の [A法] ~ [C法] 等の如くして得られる本発明の目的化合物 [I] は、所望により、薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に公知の方法に従って行なえばよい。

### [0058]

なお、本発明において、低級アルキルまたは低級アルコキシとしては、炭素数 1~6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数 1~4のものが挙げられる。また、低級アルカノイルとしては、炭素数 2~7、とりわけ炭素数 2~5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、シクロ低級アルキルとしては、炭素数 3~8、とりわけ炭素数 3~6のものが挙げられる。低級アルケニルとしては、炭素数 2~8、とりわけ炭素数 2~4のものが挙げられる。低級アルキレンとしては、炭素数 1~8、とりわけ炭素数 1~6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、塩素原子、塩素原子、塩素原子またはヨウ素原子が挙げられる。低級アルケノイルとしては、炭素数 3~8の直鎖または分岐鎖アルケノイル基があげられる。ヘテロアリールとしては、窒素原子、硫黄原



子及び酸素原子から選ばれる少なくとも1個の異項原子を含有する炭素数 $5\sim1$ 4 員のヘテロアリールがあげられ、とりわけ、少なくとも1個の窒素原子を異項原子として含有する $5\sim1$ 0 員の単環式もしくは二環式アリールがあげられる。

[0059]

# 【実施例】

上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物の具体例(実施例)を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

#### 実施例1

**4- 「N- (シクロプロピルカルボニル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エ** チル] アミノ] 安息香酸エチル(参考例11で得られる化合物)106mgのエ タノール3m L 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液21μ L を加え、室温で 終夜撹拌する。反応液に2規定塩酸42μLを加えた後、濃縮して、粗生成カル ボン酸化合物を得る。該化合物に塩化メチレン2mL、1-(3-エトキシベン ジル) - 4 - ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ「3, 4 - d] ピリミジン 2 塩酸塩(WO02/79189記載の化合物)105mg、1--ヒドロキシベ ンゾトリアゾール51.7mg、トリエチルアミン124.5μL、1ーエチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩73.4mgを順 次加え、室温で19時間撹拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和 炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて撹拌後、有機層を分離し、濃縮する 。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Ch romatorex NHシリカゲル;富士シリシアケミカル製、溶媒;酢酸エ チル/クロロホルム= $1:0\sim0:1$ ) で精製することにより、N-[2-(ジ)]メチルアミノ) エチル] -N-[4-[[4-[1-(3-エトキシベンジル)]]-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル ] カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド(127mg、収率8 4%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 597 [M+H] +

#### 実施例2

トランスー4ー(ピロリジンー1ーイル)シクロヘキサンカルボン酸塩酸塩(参

考例87(2)で得られる化合物)26mgに塩化メチレン3.5mL、1-( 3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3, 4 -d] ピリミジン2塩酸塩30mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの0. 5M N, N-ジメチルホルムアミド溶液219μL、トリエチルアミン35. 6 μ L、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリ スチレン(PS-Carbodiimide 0.94mmol/g;アルゴノ ートテクノロジー製)310.4mgを順次加え、並列反応装置(Quest2 10;アルゴノートテクノロジー製)を用いて室温で24時間撹拌する。反応液 にマクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカルボネート (M P-Carbonate 3.04mmol/g;アルゴノートテクノロジー製 ) 120mgを加えて室温で3時間撹拌する。反応液から液層を分離した後、樹 脂残渣をクロロホルム、メタノールで順次洗浄後、洗浄液を先の反応液とあわせ て遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物は高速液体クロマトグラフィ ー (XTerra PrepMS C18カラム;ウォーターズ製、溶媒;10 mM炭酸アンモニウム/メタノール=1:1~5:95)で精製することにより 、1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾ ロ[3,4-d] ピリミジン(27mg、収率71%)をアモルファス固体とし て得る。

MS (APCI) m/z;518 [M+H] + IR (Nujol) cm-1;1634、1596、1555、1459。 実施例3

4- [2-(ジメチルアミノ) エトキシ] 安息香酸 1 塩酸塩 (参考例 7 8 (2) で得られる化合物) 6 6 m g に塩化メチレン 2 m L、1-(3-エトキシベンジル) -4-ピペラジン-1-イル-1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン 2 塩酸塩 1 0 0 m g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 4 9.3 m g、トリエチルアミン 1 1 8.6 μ L、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド塩酸塩 7 0 m g を順次加え、室温で 1 7 時間撹拌する。反応液をクロロホルム 5 m L で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1 0 m L を加え

て撹拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒;酢酸エチル/クロロホルム= $1:0\sim0:1$ )で精製することにより、N-[2-[4-[4-[1-(3-x)+2-x)]] でがンジル)-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-イル [2-イル [2-イル [2-イル [3] アニノキシ [3] アニノキシ

 $MS (APCI) m/z ; 530 [M+H] +_{o}$ 

#### 実施例4

- (2)上記(1)で得られる化合物 2.4 gのエタノール/テトラヒドロフラン (1:1,25mL)の懸濁液に10%水酸化ナトリウム水溶液10mLを滴下 L、室温で 19時間撹拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、10%クエン酸水溶液で中和した後、クロロホルムで 2回抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮する。得られる粗生成カルボン酸化合物 50mg、N, N-ジエチルエチレンジアミン 35. 8mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの 0. 5M N, N-ジメチルホルムアミド溶液  $308\mu$  L、N-シクロヘキシルカルボジイミドーN, -プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-Carbodiimide 0.94mmol/g) <math>328mg を順次

加え、並列反応装置(Quest210)を用い、室温で24時間撹拌する。反応液にマクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネート(MP-Carbonate 3.04mmol/g)120mgを加えて室温で1時間撹拌後、液層を分離し、樹脂残渣をクロロホルム、メタノールで順次洗浄後、洗浄液を上記反応液とあわせて濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー(XTerra PrepMS C18カラム、溶媒;10mM炭酸アンモニウム/メタノール=80:20~5:95)で精製することによりN-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-4-[[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジンー1ーイル]カルボニル]ベンズアミド(15.6mg、収率19%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 585 [M+H] +.

(3) 上記(1)で得られる化合物をエタノール1mLに溶解し、2規定塩酸 $16\mu L$ 加えた後、溶媒を留去し、残渣を水に溶解後、凍結乾燥することにより、N-[2-(ジェチルアミノ) ェチル] -4-[[4-[1-(3-ェトキシベンジル) -1 H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジンー<math>1-4ル] カルボニル] ベンズアミド・塩酸塩をアモルファス粉末として得る。MS(APCI) m/z;585[M+H] +。

# 実施例 5

- (1)参考例1(3)で得られる化合物を実施例1と同様に処理することにより、3-ジメチルアミノ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[4-[4-[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]プロピオンアミドをアモルファス固体として得る。
- (2)上記(1)で得られる化合物 131 mgとフマル酸 24.2 mgとの混合物を水に溶解した後、凍結乾燥することにより、3-ジメチルアミノ-N-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-N-[4-[4-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]プロピオンアミド・フマル酸塩を粉末として得



る。

MS (APCI) m/z; 628 [M+H] +.

#### 実施例6

N-[2-(33+3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-N-(4-3)-ミン酸2ーメトキシエチル(参考例97で得られる)90mgにテトラヒドロフ ラン1.5mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-(1-ピペラジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩100mg、トリエチルアミ ン90μL、酢酸73μL、マクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリ スチレンシアノボロヒドリド(MP-Cyanoborohydride 2. 0 4 mm o 1 / g;アルゴノートテクノロジー製)を順次加え、並列反応装置 ( MiniBlock;メトラートレド製)を用いて、室温で18時間振とうする 。反応液を分離し、樹脂残渣をテトラヒドロフランで3回洗浄し、該洗浄液と前 記反応液とを合わせて濃縮する。得られる組成牛物をNHシリカゲルフラッシュ カラムクロマトグラフィー (溶媒;酢酸エチル/クロロホルム=1:0~0:1 )で精製することにより、N-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-N-[4-[[4-[1-(3-x)+2)(3)] [4-[1-(3-x)+2)(3)] [4-[1-(3-x)+2)(3)]- 4 - イル]ピペラジンー 1 - イル] メチル] フェニル]カルバミン酸 2 - メトキ シエチル(159mg、収率38%)をアモルファス固体として得る。  $MS (APCI) m/z : 617[M+H]^{+}$ 

実施例7~83

対応原料化合物を実施例1、或いは実施例1及び実施例4(2)と同様に処理 することにより、下記第1表記載の化合物を得る。

[0060]



【表1】

第1表(その1)

P-N-N-N-N-OEt			
実施例番号	R	物理恒数等	
7*	O CH <sub>3</sub> Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H]+	
8*	Me <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H]+	
9*	CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H]+	
1 0*	O t-Bu Me₂N N	アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H]+	
1 1*	Me <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H]+	
1 2*	O OH Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H]+	

\*:塩酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基、t-Bu:tert-ブチル基

[0061]



【表2】

第1表(その2)

P N N N OEt			
実施例番号	R	物理恒数等	
1 3*	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub> O N Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H]+	
1 4	Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H]+	
1 5	Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)623[M+H]+	
16*	H <sub>3</sub> C CH <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H]+	
17*	Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H]+	

\*: 塩酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基

[0062]



【表3】

第1表 (その3)

R N N OEt			
実施例番号	R	物理恒数等	
18*	Me <sub>2</sub> N N CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H]+	
19*	S H CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)644[M+H]+	
2 0*	Me <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)644[M+H]+	
2 1	O NEt <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)656[M+H]+	
2 2	Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H]+	
2 3	O CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H]+	

\*:塩酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基

[0063]



【表4】

第1表(その4)

R N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
2 4	O CH <sub>3</sub> Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H]+
2 5	O OMe  Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)601[M+H]+
2 6	Me <sub>2</sub> N OMe	アモルファス固体 MS(APCI)631[M+H]+
2 7	Me <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0064]



第1表 (その5)

R N N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
2 8*		アモルファス固体 MS(APCI)659[M+H]+
2 9*	O NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)661[M+H]+
3 0*	O NMe <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)647[M+H]+
3 1*		アモルファス固体 MS(APCI)673[M+H]+
3 2*	O NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)675[M+H]+
3 3*	O NMe <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)633[M+H]+

\*:塩酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基

[0065]



【表 6】

第1表 (その6)

R N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
3 4 *	H <sub>3</sub> C N	アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H]+
3 5*	O NMe <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H]+
3 6∗	O NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H]+
3 7	O NMe <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H]+
3 8	O NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)657[M+H]+
3 9	ONMe <sub>2</sub> EtO N	アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H]+

\*:塩酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基

[0066]



【表7】

第1表 (その7)

P N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
4 0	ON NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)643[M+H]+
4 1	O NMe <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H]+
4 2	NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H]+
4 3	Me <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H]+
4 4	Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0067]



第1表 (その8)

R N N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
4 5	Me <sub>2</sub> N Me	アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H]+
4 6	Me <sub>2</sub> N OMe	アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H]+
4 7	Me <sub>2</sub> N NMe <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)614[M+H]+
4 8	Me <sub>2</sub> N O OMe	アモルファス固体 MS(APCI)645[M+H]+
4 9	Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)642[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0068]



【表9】

第1表(その9)

P N N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
5 0	Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H]+
5 1	Me N	アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]+
5 2	OMe Me N	アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H]+
5 3	Me N N	アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H]+
5 4		アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H]+
5 5		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0069]



【表10】

第1表 (その10)

P N N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
5 6	Me <sub>2</sub> N Me	アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H]+
5 7	Me Me Me N	アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H]+
5 8	Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0070]



# 【表11】

第1表 (その11)

P N N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
5 9	Me <sub>2</sub> N Me	アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H]+
6 0	Me <sub>2</sub> N Me	アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H]+
6 1	Me_Me Me <sub>2</sub> NN	アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H]+
6 2	Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H]+
6 3	Et <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0071]



【表12】

第1表 (その12)

R N N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
6 4	Me Ne Me	アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]+
6 5	Me N Et	アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H]+
6 6	MeO N Me Me	アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H]+
6 7	N Et	アモルファス固体 MS(APCI)590[M+H]+
6 8	N Me	アモルファス固体 MS(APCI)568[M+H]+
6 9		アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H]+
7 0		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H]+
7 1	H <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0072]



【表13】

第1表 (その13)

R N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
7 2	MeO N Me	アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H]+
7 3	Me <sub>2</sub> N Boc	アモルファス固体 MS(APCI)686[M+H]+
7 4	Et <sub>2</sub> N  MeO N-SO <sub>2</sub> Me	アモルファス固体 MS(APCI) 665[M+H]+
75	Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)501[M+H]+
7 6*		アモルファス固体 MS(APCI)515[M+H]+

\*:塩酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基

Boc:tert-ブトキシカルボニル基

[0073]



【表14】

第1表 (その14)

R N N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
77*	Et <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H]+
78*		アモルファス固体 MS(APCI)527[M+H]+
79*		アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H]+
8 0 *	MeN	アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H]+
8 1*	MeO	アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H]+
8 2*	N N	アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H]+
8 3*		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H]+

\*:塩酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基

[0074]

実施例84~92

対応原料化合物を実施例2と同様に処理することにより、下記第2表記載の化



合物を得る。

[0075]

【表15】

第2表 (その1)

P N N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
8 4	Me—N—	アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H]+
8 5	Me Me	アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H]+
8 6	N_N/	アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H]+
8 7	Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)452[M+H]+
8 8	Me Me	アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0076]



【表16】

第2表(その2)

Me:メチル基、Et:エチル基

[0077]

実施例93~129

対応原料化合物を実施例3、或いは実施例3及び実施例5 (2) と同様に処理 することにより、下記第3表記載の化合物を得る。

[0078]



【表17】

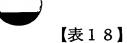
第3表 (その1)

NMe <sub>2</sub>		
$Me_2N$ $N=N$ $N=N$ $N=N$ $N=N$		
実施例番号	R	物理恒数等
9 3*	G	アモルファス固体 MS(APCI)662[M+H]+
94*	N	アモルファス固体 MS(APCI)643[M+H]+
9 5≉	N Et	アモルファス固体 MS(APCI)657[M+H]+
96*	Me	アモルファス固体 MS(APCI)642[M+H]+
97*	N OEt	アモルファス固体 MS(APCI)673[M+H]+
98*	OEt	アモルファス固体 MS(APCI)672[M+H]+
99*	OCF <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)712[M+H]+

\*:フマル酸塩

Me:メチル基、 Et:エチル基

[0079]



第3表(その2)

$NMe_2$ $Ne_2N$ $N=N$		
N-N-R		
実施例番号	R	物理恒数等
100*	Me	アモルファス固体 MS(APCI)660[M+H]+
101*	√S nPr	アモルファス固体 MS(APCI)677[M+H]+
102*	S Et	アモルファス固体 MS(APCI)663[M+H]+
103*	√N nPr	アモルファス固体 MS(APCI)671[M+H]+
104*	NHEt	アモルファス固体 MS(APCI)671[M+H]+
105*	NHEt NHEt	アモルファス固体 MS(APCI)678[M+H]+

\*:フマル酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基、nPr:n-プロピル基

[0080]



【表19】

第3表(その3)

Me:メチル基、Et:エチル基、nPr:n-プロピル基

[0081]



【表20】

第3表(その4)

Me <sub>2</sub> N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—		
実施例番号	R	物理恒数等
111*	<b>₩</b>	アモルファス固体 MS(APCI)618[M+H]+
112*	↓ N Et	アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H]+
113*	NMe	アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H]+
114*	NnPr	アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H]+
115*	₩e F	アモルファス固体 MS(APCI)616[M+H]+
116*	NOEt	アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H]+
117*	Me	アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H]+

\*:フマル酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基、nPr:n-プロピル基

[0082]



【表21】

第3表(その5)

\*:フマル酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基、nPr:n-プロピル基

[0083]



【表22】

第3表(その6)

R N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
1 2 3	Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI) 556[M+H]+
1 2 4	Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI) 570[M+H]+
1 2 5	MeO O-N	アモルファス固体 MS(APCI) 628[M+H]+
1 2 6	Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI) 530[M+H]+
1 2 7	N-\O	アモルファス固体 MS(APCI) 570[M+H]+
1 2 8	Me <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI) 500[M+H]+
1 2 9	Me-N_N-()	アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0084]

実施例130~133

対応原料化合物を実施例4及び実施例5(2)と同様に処理することにより、



下記第4表記載の化合物を得る。

[0085]

【表23】

第4表

R N N OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
130*	HN N	アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H]+
131*	HN O	アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H]+
132*	MeN	アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H]+
133*	MeN NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H]+

\*:塩酸塩

Me:メチル基、Et:エチル基

[0086]

実施例134~139

対応原料化合物を実施例6と同様に処理することにより、下記第5表記載の化



合物を得る。

[0087]

【表24】

第5表

R_N_N_N_OEt		
実施例番号	R	物理恒数等
134	N. Me	アモルファス固体 MS(APCI)527[M+H]+
1 3 5	Me <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H]+
136	Et <sub>2</sub> N N	アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H]+
1 3 7	Me <sub>2</sub> N O	アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H]+
138	OMe HO Et <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)560[M+H]+
1 3 9	Me HO	アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0088]



### 実施例140~181

対応原料化合物を前記実施例1~6のいずれかと同様に処理することにより、 下記第6表記載の化合物を得る。

[0089]

【表25】

第6表(その1)

R <sup>1</sup> -Y N N			
	$O^{-N}$ $N$ $O^{-C_2H_5}$		
実施例番号	R1-Y-	物性值等	
140	ON H3CO H	アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H]+	
141	ON HCH	アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H]+	
142	CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H]+	
143	ON H <sub>3</sub> CO	アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H]+	
144	(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> N-\(\bigc\)	アモルファス固体 MS(APCI)486[M+H]+	
145	(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)486[M+H]+	



[0090]

【表26】

第6表 (その2)

7302 (602)		
$R^{1}-Y$ $N$		
実施例番号	R 1-Y-	物性值等
1 4 6	(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> N-	アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H]+
1 4 7	(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> N	アモルファス固体 MS(APCI)536[M+H]+
148	H <sub>3</sub> C H <sub>3</sub> C H <sub>3</sub> C H	アモルファス固体 MS(APCI)512[M+H]+
1 4 9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ONN	アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H]+
150		アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H]+
151	N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	無色液体 MS(APCI)478[M+H]+

[0091]

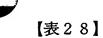


## 【表27】

第6表(その3)

$R^1$ -Y $N$ $N$ $N$ $O$ $C_2H_5$		
実施例番号	R 1-Y-	物性值等
152	H <sub>3</sub> C N	アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]+
153	H <sub>3</sub> C O N	アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H]+
154	O_N-CH <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]+
155	° → ←	アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]+

[0092]



第6表(その4)

$R^{1}-Y$ $N$ $N$ $N$ $O$ $C_{2}H_{5}$		
実施例番号	R 1-Y-	物性值等
156	N_N_N_	アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H]+
157		無色液体 MS(APCI)675[M+H]+
158	O N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	アモルファス固体 MS(APCI)689[M+H]+
159	H <sub>3</sub> C N N O	無色液体 MS(APCI)641[M+H]+
160*	O N NO	アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H]+

\*:塩酸塩

[0093]



## 【表29】

第6表(その5)

$(H_3C)_2N \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$ $N \longrightarrow N \longrightarrow N$ $N \longrightarrow N \longrightarrow N$ $N \longrightarrow N \longrightarrow N$		
実施例番号	$\mathbb{R}^2$	物性値等
161	CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)471[M+H]+
162	$C_2H_5$	アモルファス固体 MS(APCI)485[M+H]+
163	CH₃	アモルファス固体 MS(APCI)470[M+H]+
164	$C_2H_5$	アモルファス固体 MS(APCI)491[M+H]+

[0094]



# 【表30】

第6表(その6)

$R^1$ $N$ $N$ $OC_2H_5$		
実施例番号	$\mathbb{R}^1$	物性値等
165	$O$ N- $C_2H_4O$	アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H]+
166	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N————————————————————————————————————	アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H]+
167	H <sub>3</sub> C. H <sub>3</sub> C.N O CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)614[M+H]+
168	H <sub>3</sub> C N————————————————————————————————————	アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H]+
169	H <sub>3</sub> C N————————————————————————————————————	アモルファス固体 MS(APCI)502[M+H]+

[0095]



## 【表31】

第6表(その7)

$R^1$ $N$ $N$ $N$ $OC_2H_5$				
実施例番号	$\mathbb{R}^1$	物性值等		
170	$C_2H_5$ $N$ $(H_3C)_2NH_2CH_2C$	アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H]+		
171	H <sub>3</sub> C-N CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H]+		
172	O CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H]+		
173	OCH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H]+		
174	Q <sub>o</sub> ~N°	アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H]+		
175	OCH <sub>3</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)588[M+H]+		

[0096]



【表32】

第6表(その8)

[0097]

#### 参考例1

(1) アルゴン雰囲気下、4-フルオロ安息香酸エチル20g、N, N-ジメチルエチレンジアミン20g、炭酸カリウム32.9gのジメチルスルホキシド2

00mL混合液を3日間80℃で撹拌後、室温に放冷して酢酸エチルと水を加えて撹拌する。混合液を酢酸エチルで2回抽出した後、有機層から10%塩酸で塩基性成分のみを水層に抽出する。水層を酢酸エチルで洗浄、水層を10%水酸化ナトリウムで中和後、酢酸エチルで3回抽出し、硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物はNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=8:1~4:1)で精製することにより、4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(12.45g、収率44%)を油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 237 [M+H] +.

- (2) 4-[[2-(ijxfnrsl)] エチル] アミノ] 安息香酸エチル5g、ピリジン $10\,\text{mL}$ の塩化メチレン $20\,\text{mL}$ 溶液に、氷冷下、塩化アクリロイル2.  $55\,\text{mL}$ を滴下し、室温で3時間撹拌する。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて撹拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Flash $40\,\text{M}$ ;バイオタージ製、クロロホルム/メタノール= $1:0\sim50:1$ )で精製することにより、4-[rクリロイル-(2-ijxfnrsl)] 安息香酸エチル (1.62g、収率 $26\,\text{M}$ ) を赤色油状物として得る。

参考例 2~10

対応原料化合物を参考例1と同様に処理することにより、下記第7表記載の化



合物を得る。

[0098]



【表33】

第7表

—————————————————————————————————————					
$O_{\bullet} \int^{\mathbb{R}^2}$					
-1.N.					
R <sup>1</sup> -N					
CO <sub>2</sub> Et					
参考例番号	R 1	R²	物理恒数等		
0	Me <sub>2</sub> N	NEt <sub>z</sub>	油状物		
2			MS(APCI)364[M+H]+		
9	EtO	NMe <sub>2</sub>	油状物		
3			MS(APCI)337[M+H]+		
	F:O -	MPA	油状物		
4	EtO.	NEt <sub>2</sub>	MS(APCI)365[M+H]+		
	Ph ^	NMe <sub>2</sub>	油状物		
5			MS(APCI)355[M+H]+		
C	Ph 🔨	NEt <sub>2</sub>	油状物		
6			MS(APCI)383[M+H]+		
	^	N	油状物		
7	Ph >		MS(APCI)381[M+H]+		
	<i>n</i> Pr	NMe <sub>2</sub>	油状物		
8			MS(APCI)307[M+H]+		
9	<i>n</i> Pr	NEt <sub>2</sub>	油状物		
			MS(APCI)335[M+H]+		
10	<i>n</i> Pr	2	油状物		
			MS(APCI)333[M+H]+		

Me:メチル基、Et:エチル基、

nPr:n-プロピル基、Ph:フェニル基

[0099]



### 参考例11

 $4-[[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] 安息香酸エチル(参考例1 (1) で得られる化合物) <math>200 \,\mathrm{mg}$ 、塩化シクロプロパンカルボニル $115 \,\mu$  Lの塩化メチレン  $4 \,\mathrm{mL}$ 溶液に、氷冷下、ピリジン $137 \,\mu$  Lを滴下し、室温で 23 時間撹拌する。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて撹拌後、クロロホルムで抽出し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(HI-FLASHカラム;山善製、溶媒;クロロホルム/メタノール= $1:0\sim89:11$ )で精製することにより、 $4-[N-(シクロプロピルカルボニル)[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] 安息香酸エチル(<math>209 \,\mathrm{mg}$ 、収率 81%)を黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 305 [M+H] +

#### 参考例12~26

対応原料化合物を参考例11と同様に処理することにより、下記第8表記載の 化合物を得る。

[0100]



【表34】

第8表 (その1)

O R  Me <sub>2</sub> N CO <sub>2</sub> Et				
参考例番号	R	物理恒数等		
1 2	Me	油状物 MS(APCI)293[M+H]+		
1 3	∕∕∕Me	油状物 MS(APCI)321[M+H]+		
1 4	ОМе	油状物 MS(APCI)309[M+H]+		
1 5	O	油状物 MS(APCI)339[M+H]+		
1 6	-Ме	油状物 MS(APCI)279[M+H]+		
1 7	<u></u> Me	油状物 MS(APCI)307[M+H]+		
1 8	Me Me	油状物 MS(APCI)307[M+H]+		
1 9	t-Bu-	油状物 MS(APCI)321[M+H]+		

Me:メチル基、Et:エチル基、t-Bu:tert-プチル基

[0101]



【表35】

第8表(その2)

O R  Me <sub>2</sub> N  CO <sub>2</sub> Et				
参考例番号	-R	物理恒数等		
2 0	<u></u> Me	油状物 MS(APCI)305[M+H]+		
2 1	O Me	油状物 MS(APCI)337[M+H]+		
2 2	Me Me	油状物 MS(APCI)319[M+H]+		
2 3	s	油状物 MS(APCI)347[M+H]+		
2 4		アモルファス固体 MS(APCI)331[M+H]+		
2 5	∕^t <sub>Bu</sub>	油状物 MS(APCI)335[M+H]+		
2 6	$\triangle$	油状物 MS(APCI)333[M+H]+		

Me:メチル基、Et:エチル基、 t-Bu:tert-ブチル基

[0102]



 $4-[[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] 安息香酸エチル(参考例1 (1) で得られる化合物) <math>200 \,\mathrm{mg}$ 、イソシアン酸 $\,\mathrm{n}$ ープチル  $143 \,\mu\,\mathrm{L}$  の塩化メチレン  $4\,\mathrm{mL}$ 溶液を室温で 23 時間撹拌後、イソシアン酸 $\,\mathrm{n}$ ープチル  $143 \,\mu\,\mathrm{L}$  を追加して  $50\,\mathrm{C}$ で 17 時間加熱撹拌する。反応液を濃縮後、得られる粗生成物をゲルパーミェーションクロマトグラフィー( $\,\mathrm{J}\,\mathrm{A}\,\mathrm{I}\,$  GEL-Hカラム、クロロホルム)で精製することにより、 $\,4-[\mathrm{N}-[(\mathrm{J}\,\mathrm{F}\,\mathrm{N}\,\mathrm{P}\,\mathrm{E}\,\mathrm{J})]\,$ カルボニル]  $\,-[2-(\mathrm{J}\,\mathrm{F}\,\mathrm{N}\,\mathrm{P}\,\mathrm{E}\,\mathrm{J})\,$ エチル] アミノ] 安息香酸エチル( $\,\mathrm{179\,mg}\,$ 、収率  $\,\mathrm{63\,\%}$ )を黄色樹脂として得る。

MS (APCI) m/z; 336 [M+H] +.

参考例 28~30

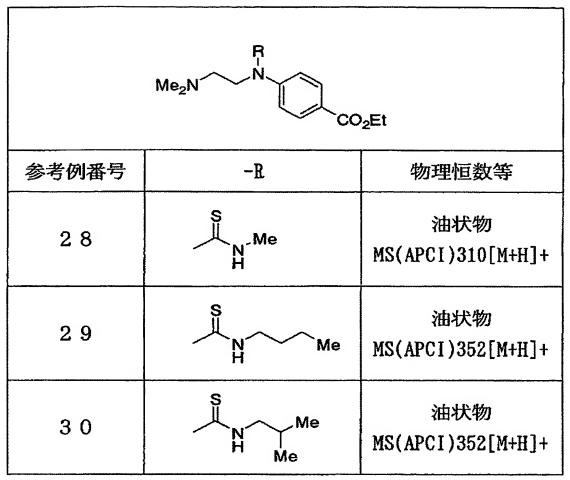
対応原料化合物を参考例27と同様に処理することにより、下記第9表記載の 化合物を得る。

[0103]



【表36】

第9表

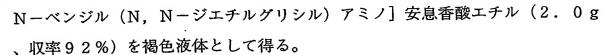


Me:メチル基、Et:エチル基

[0104]

## 参考例 3 1

4ーベンジルアミノ安息香酸エチル1.5gの塩化メチレン15mL溶液に氷冷下、塩化クロロアセチル0.56mL、N, Nージイソプロピルエチルアミン1.54mLを順次滴下し、1時間撹拌する。同温でジエチルアミン3mLを加えて室温まで自然昇温し、12時間撹拌する。反応液に水10mLを加えて有機層を分離した後に、水層をクロロホルム5mLで抽出し、先の有機層と合わせて濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6:1~3:1)で精製することにより、4-[



MS (APCI) m/z; 369 [M+H] + ...

# 参考例32~35

対応原料化合物を参考例31と同様に処理することにより、下記第10表記載 の化合物を得る。

[0105]

# 【表37】

第10表

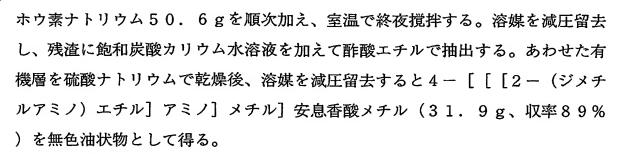
第 I U衣			
O R <sup>2</sup> CO <sub>2</sub> Et			
参考例番号	R 1	R <sup>2</sup>	物理恒数等
3 2	EtO	NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)323[M+H]+
3 3	EtO	NEt <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)351[M+H]+
3 4	Ph^	NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)341[M+H]+
3 5	Ph^	~	油状物 MS(APCI)367[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基、Ph:フェニル基

[0106]

## 参考例36

(1) 4 - ホルミル安息香酸メチル25gの塩化メチレン250ml溶液に、N 、N-ジメチルエチレンジアミン67g、酢酸87ml、トリアセトキシ水素化



MS (APCI) m/z ; 237 [M+H] +

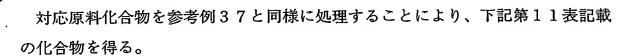
(2) クロロぎ酸 p-=トロフェニル 18.1g の塩化メチレン 300 の 10 心に 3-( ジメチルアミノ)プロパノール 14.2m 16 を滴下し室温で 4 時間 撹拌 後、4-[[2-( ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル 13.7g、トリエチルアミン 25m 16 順次加え、室温で 16 刊撹拌する。反応溶液を飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物は 10 N H シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(10 C h 10 m 10 to 10 c m 10

4-[[[2-(ijy+nr])] エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル(参考例36(1)で得られる化合物)200mgの塩化メチレン4mlの溶液にプロピオン酸クロリド110μLを加え、氷冷下ピリジン137μLを滴下し、室温4時間撹拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて撹拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗成生物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:0~90:10)で精製することにより、4-[[N-[2-(ijy+nr])]] エチル](プロピオニル)アミノ]メチル]安息香酸メチル(191mg、収率78%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 293[M+H]+.

参考例38~42

参考例37



[0107]

【表38】

第11表

Me <sub>2</sub> N R CO <sub>2</sub> Me		
参考例番号	R	物理恒数等
3 8		油状物 MS(APCI)305[M+H]+
3 9	∕∕∕∕Me	油状物 MS(APCI)321[M+H]+
4 0	OMe	油状物 MS(APCI)309[M+H]+
4 1	$-NMe_2$	油状物 MS(APCI)308[M+H]+
4 2	OMe	油状物 MS(APCI)339[M+H]+

Me:メチル基

[0108]

参考例43



4-[[[2-(ijx+nril)]x+n]ril]x+n]安息香酸メチル(参考例36(1)で得られる化合物)200mgの塩化メチレン4mLの溶液にイソシアン酸n-ij+n143 $\mu$ Lを加え、室温で4時間撹拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて撹拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:0~90:10)で精製することにより、4-[N-[[(ij+nril)]x+n][2-(ij+nril)]x+n]では、10)で精製することにより、4-[N-[[(ij+nril)]x+n]の、収率92%)を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 336[M+H]+.

## 参考例 4 4

4-ホルミル安息香酸メチル300mgの1,2-ジクロロエタン6mLの溶液にジエチルアミン113μLを加え、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム581mg、酢酸261μLを加え、室温で18時間撹拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて撹拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物はNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=70:30~40:60)で精製することにより、4-[(ジエチルアミノメチル)安息香酸メチル](144mg、収率60%)を油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 2 2 2  $[M+H]^+$ °

## 参考例 4 5~59

対応原料化合物を参考例44と同様に処理することにより、下記第12表記載の化合物を得る。

[0109]



【表39】

第12表 (その1)

	R'RN CO <sub>2</sub> Me	
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
4 5	Me _NMe	油状物 MS(APCI)236[M+H]+
4 6	Et N Me	油状物 MS(APCI)250[M+H]+
4 7	Me Me	油状物 MS(APCI)266[M+H]+
4 8	Et N	油状物 MS(APCI)284[M+H]+
4 9	Me N-	油状物 MS(APCI)262[M+H]+
5 0	-N	油状物 MS(APCI)220[M+H]+
5 1	_N	油状物 MS(APCI)234[M+H]+
5 2	-N→ONH <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)277[M+H]+
5 3	Me N OMe	油状物 MS(APCI)238[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0110]



【表40】

第12表(その2)

R'RN_CO <sub>2</sub> Me		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
5 4	NMe₂	油状物 MS(APCI)194[M+H]+
5 5	Me _NMe	油状物 MS(APCI)236[M+H]+
5 6	Me Me  N OMe	油状物 MS(APCI)266[M+H]+
5 7	—N_N-Me	油状物 MS(APCI)249[M+H]+
5 8	_N	油状物 MS(APCI)220[M+H]+
5 9	_N	油状物 MS(APCI)234[M+H]+

Me:メチル基

[0111]

# 参考例 6 0

4-[[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] 安息香酸エチル(参考例 <math>1(1))で得られる化合物)  $200mgの1, 2-ジクロロエタン 4mLの溶液にイソブチルアルデヒド <math>384\mu$ Lを加え、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリ

ウム  $4.48\,\mathrm{mg}$ 、酢酸  $1.45\,\mu$  L を加え、室温 2.4 時間撹拌する。反応液をクロロホルム  $5\,\mathrm{mL}$  で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  $1.0\,\mathrm{mL}$  を加えて撹拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=  $8.0:2.0\sim5.0:5.0$ )で精製することにより、 $4-[N-[2-(ジメチルアミノ) エチル](イソプチル) アミノ] 安息香酸エチル(<math>2.3.9\,\mathrm{mg}$ 、収率 9.7%)を淡黄色油状物として得る。

 $MS (APCI) m/z; 293[M+H]^+$ 

# 参考例 6 1~66

対応原料化合物を参考例60と同様に処理することにより、下記第13表記載 の化合物を得る。

[0112]



【表41】

第13表

7.7 - 7.7			
R <sup>1</sup> CO <sub>2</sub> R <sup>2</sup>			
参考例番号	R 1	R²	物理恒数等
6 1	Me₂NMe	Et	油状物 MS(APCI)279[M+H]+
6 2	Me <sub>2</sub> N \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	Et	油状物 MS(APCI)333[M+H]+
6 3	Me <sub>2</sub> N Me	Ме	油状物 MS(APCI)251[M+H]+
6 4	Me₂N Me	Ме	油状物 MS(APCI)279[M+H]+
6 5	Me <sub>2</sub> N Me	Ме	油状物 MS(APCI)293[M+H]+
6 6	Me <sub>2</sub> N N	Ме	油状物 MS(APCI)333[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0113]

参考例 6 7

4-[[2-(ジメチルアミノ) エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1

)で得られる化合物) 3.0 gの塩化メチレン30mLの溶液にN-(tertープトキシカルボニル)ーグリシン2.89gを加え、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル2.89mLを加え、室温24時間撹拌する。反応液をクロロホルム20mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLを加えて撹拌後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100:10:1)で分取し、次いでゲルパーミェーションクロマトグラフィー(日本分析工業製、溶媒;クロロホルム)で精製し、4-[[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル][2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸メチル(4.2g、収率84%)を淡黄色結晶として得る。

MS (APCI) m/z; 394[M+H]+.

## 参考例 6 8

(1) 4ーブロモメチル安息香酸メチル22.8gのN, Nージメチルホルムアミド450mL溶液に、50%ジメチルアミン水溶液27mLを滴下し、室温で3時間撹拌する。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物は、シリカゲルフラッシュクカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10:1)で精製することにより、4ー[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル(27.5g、収率99%)を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 194 [M+H] + 0

(2)上記(1)で得られる4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル 19.2gに濃塩酸66mL、および水167mLを加え、終夜還流する。溶媒を減圧留去し得られる粗結晶をエーテルで洗浄する事により、4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸塩酸塩(19.0g、収率88%)を無色粉末として得る。

MS (APCI) m/z; 179 [M+H] +

参考例 6 9

- (2) 上記 (1) で得られる化合物  $350 \,\mathrm{mg}$  のテトラヒドロフラン  $5 \,\mathrm{mL}$  に  $50 \,\mathrm{mg}$  の  $80 \,\mathrm{mg}$  が  $10 \,\mathrm{mg}$

MS (APCI) m/z; 195[M+H]+.

# 参考例70~77

対応原料化合物を参考例 6 9 と同様に処理することにより、下記第 1 4 表記載の化合物を得る。

[0114]



【表42】

第14表

F	R'RN CO <sub>2</sub> Me	
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
7 0	Me ──N Et	油状物 MS(APCI)209[M+H]+
7 1	-NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)223[M+H]+
7 2	-N	油状物 MS(APCI)221[M+H]+
7 3	-N	アモルファス固体 MS(APCI)235[M+H]+
7 4	—N_N-Me	アモルファス固体 MS(APCI)250[M+H]+
7 5	Me Me N OMe	油状物 MS(APCI)267[M+H]+
7 6	Me Me	アモルファス固体 MS(APCI)223[M+H]+
77	-N	アモルファス固体 MS(APCI)269[M+H]+

Me:メチル基、Et:エチル基

[0115]



(1) 4-ヒドロキシ安息香酸エチル15.3gのN,Nージメチルホルムアミド150mL溶液に、2-クロロエチルジメチルアミン塩酸塩15.9g、炭酸カリウム43.2gを順次加え、110℃で終夜撹拌する。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、得られる粗生成物は、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10:1)で精製することにより、<math>4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ]安息香酸エチル(14.1g、収率65%)を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 238 [M+H] +.

(2)上記(1)で得られる化合物 14.1g に濃塩酸 40m L、および水 100m Lを加え、終夜還流する。溶媒を減圧留去し得られる粗結晶は、メタノール /エーテルで洗浄する事により、4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ] 安息香酸塩酸塩 (14.1g、収率 56% を褐色粉末として得る。

MS (APCI) m/z; 210 [M+H] +.

# 参考例 7 9

対応原料化合物を参考例78と同様に処理することにより、下記第15表記載 の化合物を得る。

[0116]



【表43】

第15表

R <sup>1</sup> -O CO <sub>2</sub> H		
参考例番号	R	物理恒数等
7 9		微黄色アモルファ ス粉末 MS(APCI)250[M+H]

Me:メチル基

[0117]

### 参考例80

(1) メタノール30mLの溶液に氷冷下、塩化チオニル1.33mLを滴下し10分間撹拌する。4ーヒドロキシけい皮酸3.0g加え、室温4日間撹拌する。反応液を濃縮し、酢酸エチル50mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより4ーヒドロキシけい皮酸メチル(2.86g、収率88%)を淡黄色結晶として得る。

融点136.5-137℃。

(2)上記(1)で得られる化合物1.53gのN,Nージメチルホルムアミド25mLの溶液に3ークロロプロピルジメチルアミン塩酸塩1.69g、炭酸カリウム3.12g、ヨウ化テトラブチルアンモニウム105mgを順次加えた後、80℃17時間撹拌する。放冷後水100mL加え酢酸エチル150mLで2回抽出する。分離した有機層を水150mLで2回、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去することによりトランスー3ー[4ー(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)フェニル]アクリル酸メチル(2.07



g、収率92%)を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 264 [M+H]+

(3) 上記(2) で得られる化合物 2. 0 7 gのメタノール 1 5 m L の溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 5 m L を加え室温 1 5 時間撹拌する。反応液を濃縮し、1 規定塩酸水にて中和しp H 7 とする。メタノールを加えて撹拌晶析することによりトランスー3ー[4ー(3ージメチルアミノプロピルオキシ) フェニル]アクリル酸(1.93g、収率 98%)を無色結晶として得る。

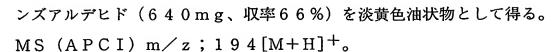
融点191-193℃。

## 参考例 8 1

- (1) 4-ヒドロキシ安息香酸エチル10gのN, Nージメチルホルムアミド100mLの溶液に2-クロロエチルジメチルアミン塩酸塩10.4g、炭酸カリウム28.2gを順次加えた後、<math>110で7時間撹拌する。酢酸エチル300mLを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:0~20:1)で精製することにより、4~(2ージメチルアミノエトキシ)安息香酸エチル(14.76g、収率100%)を淡黄色油状物として得る。
- (2) 上記 (1) で得られる化合物 14.76gの水溶液 80mLに濃塩酸 40mLを加え 10時間加熱還流する。反応液を濃縮し、水にて希釈し、析出晶をろ取し、ジエチルエーテルにて洗浄することにより 4-(2-i) チルアミノエトキシ)安息香酸塩酸塩 (12.67g、収率 86%)を無色結晶として得る。MS (APCI) m/z;  $210[M+H]^+$ 。

#### 参考例 8 2

(1) 4-Eドロキシベンズアルデヒド610mgのN, N-ジメチルホルムアミド20mLの溶液に2-クロロエチルジメチルアミン塩酸塩1.08g、炭酸カリウム2.0gを順次加えた後、室温18時間撹拌する。酢酸エチル100mLを加え、水、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20:1~10:1)で精製することにより、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベ



(2) ジメチルホスホノ酢酸 t e r t ーブチル 8 0 7 m g のテトラヒドロフラン 2 0 m L の溶液に氷冷下 6 0 %水素化ナトリウム 1 4 4 m g を加え 3 0 分間撹拌 する。上記(1)で得られる化合物 5 8 0 m g のテトラヒドロフラン 1 0 m L の 溶液を加え室温 1 時間撹拌する。氷水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を 飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= 2 0 : 1)で精製する ことにより、トランスー3ー[4ー(2ージメチルアミノエトキシ)フェニル]アクリル酸 t e r t ーブチルエステル(9 2 0 m g、収率 1 0 0 %)を無色結晶として得る。

MS (APCI) m/z; 292[M+H]+.

(3) 上記 (2) で得られる化合物 8 8 0 m g の 4 規定塩酸ジオキサン溶液 1 0 m L を室温 6 時間撹拌する。ジエチルエーテルで希釈し、析出晶をろ取しジエチルエーテルにて洗浄することにより、トランスー 3 ー [4 ー (2 ー ジメチルアミノエトキシ) フェニル]アクリル酸塩酸塩 (7 5 0 m g、収率 9 1 %) を無色結晶として得る。

MS (APCI) m/z; 236[M+H]+.

## 参考例 8 3

(1) アルゴン雰囲気下、メタノール90mLに塩化チオニル8.7mLを-30 $^{\circ}$ で15分間かけて滴下する。終了後、 $-20^{\circ}$ にて0.5時間撹拌した後、3-アミノー4-メトキシ安息香酸5.0gを加え同温にて15分間撹拌した後、室温で3日間撹拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣結晶をメタノール/エーテルで洗浄して3-アミノー4-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩(6.25g、収率96%)を無色結晶(融点 $213-215^{\circ}$ )として得る。

MS (APCI) m/z; 182 [M+H] +.

(2) 上記で得られる3-アミノー4-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩1.08 gのテトラヒドロフラン10mL懸濁液に、ピリジン2.4mL、塩化メタンスルホニル0.56mLを順次加え、室温で30分間撹拌する。反応液に水を加え て撹拌後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を珪藻土カラムで処理した後、減圧濃縮する。得られる残渣をエーテル/ヘキサンから再結晶し、3-メタンスルホニルアミノー4-メトキシ安息香酸メチル(1.08g、収率69%)を結晶として得る。

MS (APCI) m/z; 258 [M-H] -.

(3) 3ーメタンスルホニルアミノー4ーメトキシ安息香酸メチル(上記(2)で得られる化合物)260mg、炭酸カリウム222mg、2ークロロエチルジエチルアミン塩酸塩414mgのジメチルスルホキシド2mLの混合液を2.5時間激しく撹拌する。反応液に水を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後にNHシリカゲルショートカラムで濾過後、減圧濃縮する。得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(HIーFLASHカラム;山善製、溶媒;クロロホルム/メタノール=1:0~95:5)で精製し、塩酸酢酸エチル溶液で塩酸塩とし、3ー[(2ージエチルアミノエチル)メタンスルホニルアミノ]ー4ーメトキシ安息香酸塩酸塩(228mg、収率93%)を無色樹脂として得る。

MS (APCI) m/z; 359 [M+H] +

# 参考例 8 4

- (1) バニリン76. 1 gのN, Nージメチルホルムアミド500mL溶液に、  $4-(2-\rho \Box T + \nu)$  モルホリン塩酸塩130g、ヨウ化ナトリウム7. 5 g、および炭酸カリウム207gを順次加え、80℃で15時間撹拌する。溶媒を減圧留去して、残渣を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、ろ取することにより、3-メトキシー4- [2 (4 モルホリニル) エトキシ] ベンズアルデヒド(112. 6 g、収率85%)を黄橙色結晶として得る。 MS(APCI)m/z; 2 6 6 [M+H] +。
- (2) ホスホノ酢酸トリエチル37.0gのテトヒドロフラン150mL溶液に、氷冷下、62%水素化ナトリウム6.4gを加え、0.5時間撹拌する。これに上記(1)で得られる化合物40.0gのテトラヒドロフラン140mL溶液を滴下し、同温で2時間撹拌する。反応溶液を酢酸エチル500mLで希釈し、

飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、得られる粗生成物にジイソプロピルエーテルを加えて、ろ取することによりトランスー 3-[3-x++)-4-[2-(4-+)-2] アクリル酸エチル (46.2g、収率 91%) を黄橙色結晶として得る。 MS (APCI) m/z; 336[M+H] +。

(3)上記(2)で得られる化合物43.3gのメタノール250mL溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液100mLを加え、室温で終夜撹拌する。溶媒を減圧留去後、反応液を中和し析出結晶をろ取する。粗結晶をエタノールに懸濁させ不溶物を濾去後、再結晶することによりトランスー3ー[3ーメトキシー4ー[2ー(4ーモルホリニル)エトキシ]フェニル]アクリル酸(34.8g、収率88%)を黄色結晶として得る。

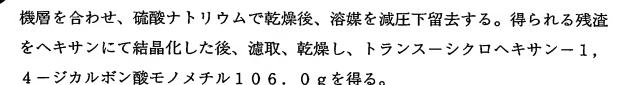
MS (APCI) m/z; 308 [M+H] +.

# 参考例 8 5

(1) -30℃冷却下、メタノール1500mlに塩化チオニル254mlを約1時間かけて滴下する。終了後、室温にて0.5時間撹拌した後、トランスーシクロヘキサン-1,4ージカルボン酸500.0gを加え室温にて17時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランスーシクロヘキサン-1,4ージカルボン酸ジメチル545.0gを得る。

 $MS (APCI) m/z : 201 [M+H] +_{o}$ 

(2)上記(1)で得られるトランスーシクロヘキサンー1,4ージカルボン酸ジメチル150.0gをテトラヒドロフラン1500mlに溶解し、氷冷下、28%ナトリウムメトキシドーメタノール溶液149gと水13.2gの混合溶液を滴下する。反応液を室温に戻し3.5時間撹拌した後、ヘキサン1500mlを注ぎ、析出物を濾取する。続いて、得られる析出物を氷冷下、濃塩酸50ml、水450ml、およびクロロホルム1000mlの混合溶液に加え、室温にて20分間撹拌後、クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出する。有



MS (ESI) m/z : 185 [M-H] -

(3) 上記(2)で得られるトランスーシクロへキサンー1, 4-ジカルボン酸モノメチル100.0gをtertーブタノール1000m1に溶解し、ジフェニルリン酸アジド155gおよびトリエチルアミン78.6m1を加えた後、約60℃で1時間加熱し、さらに17時間加熱環流する。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をメタノール250m1に溶解し水750m1を加えた後、氷冷下撹拌する。0.5時間後、析出物を濾取して、水ーメタノール(3:1)1000m1およびヘキサンにて順次洗浄後、乾燥し、トランスー4ー(tertーブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル117.0gを得る。MS(APCI)m/z:275 [M+H] +。

# 参考例86

(1)参考例85で得られる化合物234.0gをジオキサン500mlに溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液500mlを加え、室温にて19時間撹拌する。 反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、トランスー4ーアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩121.9gを得る。

 $MS (APCI) m/z : 158 [M+H] +_{o}$ 

(2)上記(1)で得られるトランスー4ーアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩93.0gをメタノール1000mlに溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液95.4ml、酢酸ナトリウム39.4gおよび10%パラジウムー炭素10gを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて3.5時間撹拌する。不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られる残渣に20%炭酸カリウム水溶液500mlを注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムおよび炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNHシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 2 / 1) にて精製し、トランスー4 - ジメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル87.3 gを得る。

MS (APCI) m/z:186 [M+H] +.

(3)上記(2)で得られる化合物27.6gをジオキサン300mlおよび水100mlに溶解し、6規定塩酸50ml加え、4時間加熱還流する。6規定塩酸50mlを追加しさらに1時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁する。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥し、トランスー4ージメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩27.5gを得る。

MS (APCI) m/z:172 [M+H] +

## 参考例 8 7

(1)参考例86(1)で得られる化合物10g、1,4ージョードブタン19.2g、炭酸ナトリウム16.4gをテトラヒドロフラン300mlーN,Nージメチルアセトアミド60mlに懸濁し、70℃で20時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルー水に溶解し、有機層を分離する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/5)にて精製し、トランスー4ー(ピロリジンー1ーイル)シクロヘキサンカルボン酸メチル10.9gを得る。

MS (APCI) m/z: 212 [M+H] +.

(2)上記(1)で得られる化合物10.9gのジオキサン150ml溶液に、 2規定塩酸80mlを加え、メタノールを留去しながら110℃で3時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、トランス-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩11.1gを得る。

MS (APCI) m/z : 198 [M+H] +

#### 参考例 8 8

(1) 参考例86(1) で得られる化合物47.5g、ビス(2-クロロエチル

)エーテル34.5ml、炭酸ナトリウム77.9g、およびヨウ化ナトリウム88gをテトラヒドロフラン1400mlおよびN,Nージメチルアセトアミド280mlに懸濁し、18時間還流する。ビス(2ークロロエチル)エーテル23ml、ヨウ化ナトリウム22gを反応液に加え、更に6時間還流する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルー水に溶解し、有機層を分離する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNHーシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/30に続き、酢酸エチル/ヘキサン=1/5、更に1/3)にて精製し、トランスー4ー(モルホリン-1ーイル)シクロヘキサンカルボン酸メチル53.9gを得る。

MS (APCI) m/z : 228 [M+H] +

(2)上記(1)で得られる化合物 5 3.8 gのジオキサン 7 5 0 m l 溶液に、2規定塩酸 4 0 0 m l を加え、メタノールを留去しながら 1 1 0 ℃で 4 時間撹拌する。反応液を濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、トランスー4ー(モルホリンー1ーイル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 5 4 .8 gを得る。

MS (APCI) m/z : 214 [M+H] +

## 参考例89

- (1) トランスー4ー(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸 6. 29gをメタノール 32mlに懸濁し、氷冷下、塩化チオニル 6mlを滴下する。反応液を室温に戻し一晩撹拌後、反応液を減圧濃縮することにより、トランスー4ー(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8. 69gを得る。MS (APCI)  $m/z:172[M+H]^+$ 。
- (2)上記(1)で得られる化合物 8.69 gをジクロロメタン400mlに懸濁し、トリエチルアミン11.2mlを加え、室温にて数分撹拌後、氷冷下、35%ホルムアルデヒド水溶液15.9mlおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム25.43 gを加える。反応液を室温に戻し2時間撹拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、



トランス-4-(ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル7. 42gを得る。

MS (APCI) m/z : 200 [M+H] +.

(3)上記(2)で得られる化合物 7. 4 1 gをジオキサン 1 4 0 m L に溶解し、2 規定塩酸 7 0 m L を加え、3 時間加熱環流する。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をトルエンにて共沸後、乾燥し、トランスー4ー(ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 8. 4 5 gをアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z: 186 [M+H] +.

### 参考例 9 0

(1) 60%油性水素化ナトリウム33.6gをテトラヒドロフラン600mLに懸濁し、氷冷下、ホスホノ酢酸トリエチル188.4gのテトラヒドロフラン100mL溶液を滴下する。同冷却下0.5時間撹拌後、ピリジンー4ーカルバルデヒド75.00gのテトラヒドロフラン100mLを滴下し、1時間撹拌する。同冷却下、反応液に氷水1000mLを注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を少量のジイソプロピルエーテルに氷冷下懸濁し、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで順次洗浄後、乾燥し、3ー(ピリジンー4ーイル)アクリル酸エチル77.53gを得る。

MS (APCI) m/z:178 [M+H] +

(2)上記(1)で得られる化合物28.00gを酢酸280mLに溶解し、酸化白金1.80gを加え、水素雰囲気下、室温で24時間振盪する。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮する。得られる残渣をジオキサン200mLに溶解し、4規定塩化水素ージオキサン200mLを加えた後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をジエチルエーテルージイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、3-(ピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル・塩酸塩33.50gを得る。

MS (APCI) m/z : 186 [M+H] +





### 参考例 9 1

(ピリジンー4ーイル) 酢酸エチル50.00gを酢酸500mLに溶解し、酸化白金3.44gを加え、水素雰囲気下、室温にて20時間振盪する。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮する。得られる残渣をジオキサン200mLに溶解し、4規定塩化水素ージオキサン400mLを加えた後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をジエチルエーテルージイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、3ー(ピペリジンー4ーイル) 酢酸エチル・塩酸塩61.80gを得る。

MS (APCI) m/z:172 [M+H] +

### 参考例 9 2

(1)  $3-( \ell^2 n^2) - 4 - 4 - 4 n )$  プロピオン酸エチル・塩酸塩(参考例 90 で得られる化合物) 70.83 gをエタノール 700 m L に溶解し、2-3-i プロパン 38.2 m L および炭酸カリウム 132.3 g を加え、6 時間加熱環流する。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮する。得られる残渣を酢酸エチル 800 m L で希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-n+1 が酸エチル  $20/1 \rightarrow 9/1$ )にて精製し、3-(1-1) にて精製し、3-(1-1) で 13 g を得る。

MS (APCI) m/z : 228 [M+H] +

(2)上記(1)で得られる化合物 5.7.12 gをジオキサン1.200 mLに溶解し、2 規定塩酸 6.00 mLを加え、3 時間加熱環流する。反応液を減圧濃縮し、ジオキサンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテル(1:1)5.00 mlに懸濁する。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄、乾燥し、3-(1-4) プロピオン酸・塩酸塩 5.5.36 gを得る。

MS (APCI) m/z : 200 [M+H] +

### 参考例 9 3 ~ 9 4

対応原料化合物を参考例92(1)及び(2)と同様に処理することにより、



下記第16表記載の化合物を得る。

[0118]

【表44】

第16表

CH <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C N O  Y OR'			
参考	例番号	-Y-COO-R'	物理恒数等
9 3	(1)	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	MS(APCI)214[M+H]+
93	(2)	-СН2СООН	塩酸塩 MS(APCI)200[M+H]+
9 4	(1)	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	MS(APCI)186[M+H]+
94	(2)	-соон	塩酸塩 MS(APCI)172[M+H]+

[0119]

#### 参考例 9 5

(1)参考例91で得られる化合物5.00g、4ークロロピリジン・塩酸塩3.62g、およびトリエチルアミン10.1mLをキシレン130mLに懸濁し、20時間加熱還流する。反応液を水冷後、不溶物を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、得られる残渣をクロロホルムで希釈後、水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/酢酸エチル=4/1)にて精製し、[1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酢酸エチル4.15gを得る

MS (APCI) m/z: 249 [M+H] +



(2)上記(1)で得られる化合物4.15gをジオキサン200mLに溶解し、1規定塩酸70mlを加え、4時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮後、得られる残渣を凍結乾燥することにより、[1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酢酸・塩酸塩3.90gを得る。

MS (APCI) m/z : 221 [M+H] +

### 参考例 9 6

(1) イソニペコチン酸エチル1.57g、プロピオンアルデヒド1.0g、10%パラジウム炭素500mgのメタノール20mL混合液を水素雰囲気下、室温で2時間激しく撹拌する。水素をアルゴンに置換した後、反応液中のパラジウム炭素を濾別し、メタノール100mLで洗浄した後、該洗液と濾液とをあわせて溶媒を留去する。得られる残渣をエタノール20mLに溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液20mLを加えた後、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール/エーテルから結晶化することにより、1ープロピルピペリジンー4ーカルボン酸エチル塩酸塩(1.81g、収率77%)を無色結晶として得る。

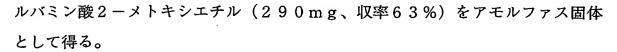
## 融点114-117℃

(2)上記(1)で得られる化合物1.79g、濃塩酸20mLの混合液を2時間加熱還流する。反応液を室温まで放冷後、減圧濃縮する。残渣にエーテルを加えて撹拌後、分離した上澄みのエーテル層を捨て、残渣をエタノール/エーテルから結晶化して1ープロピルピペリジンー4ーカルボン酸塩酸塩(1.11g、収率70%)を無色結晶として得る。

融点222-224℃

#### 参考例 9 7

4-[[2-(ジメチルアミノ) エチル]アミノ]ベンズアルデヒド300mgの塩化メチレン<math>4m1の溶液にクロロぎ酸2-メトキシエチル $234\mu$ Lを加え、氷冷下ピリジン $252\mu$ Lを滴下し、50度2日間攪拌する。反応液をクロロホルム<math>5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて撹拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= $100:0\sim90:10$ )で精製することにより、N-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-N-(4-ホルミルフェニル)カ



MS (APCI) m/z; 294[M+H]+0



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたSKチャネル遮断作用を有し、医薬として有用な新規な新規 ピラゾロピリミジン化合物およびその製法を提供する。

【解決手段】 一般式[I]:

【化1】

(式中、 $R^1$ は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素 単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基ま たは置換されたヘテロアリール基、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基又は 置換されていてもよいヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は 低級アルケニレン基、Zは-CO-Zは $-CH_2-$ で示される基、Qは低級アル キレン基を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【選択図】 なし





# 認定・付加情報

特許出願の番号 特願2003-016770

受付番号 50300117814

書類名 特許願

担当官 第五担当上席 0094

作成日 平成15年 1月27日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 1月24日

次頁無



特願2003-016770

出願人履歷情報

識別番号

[000002956]

1. 変更年月日

1990年 9月20日 -

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

氏 名 田辺製薬株式会社